



НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ПОРІВНЯННІСТЬ

БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ/БІОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ

ПРИ ЗМІНАХ У ПРОЦЕСІ ЇХ ВИРОБНИЦТВА

(ICH Q5E)

СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2013

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: Р. Богатирьова, д-р мед. наук, професор, член-кор. НАМН України, **О. Баула**, канд. хім. наук (керівник розробки); **М. Нестерчук**; **Г. Бутенко**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України; **Н. Головенко**, д-р біол. наук, професор, академік НАМН України; **О. Резніков**, д-р мед. наук, професор, академік НАМН України; **Г. Драннік**, д-р мед. наук, професор; **В. Корпачов**, д-р мед. наук, професор; **І. Кудрявцева**, д-р фарм. наук; **Ю. Гамазін**; **Л. Дорошук**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 **ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ:** наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.07.2013 № 582

- 3 Ця настанова відповідає документу:

CPMP/ICH/5721/03 (ICH Topic Q5E) «Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process – 18 November 2004» (Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів у випадку змін у їх виробничому процесі, 18 листопада 2004)

Ступінь відповідності – модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 **ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ**

Зміст

	Стор.
Національний вступ	IV
Сфера застосування	1
Нормативні посилання	2
Терміни та визначення понять	3
Позначки та скорочення	4
Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів при змінах у їх виробничому процесі	5
1. Вступ	5
1.1. Ціль настанови	5
1.2. Обґрунтування	5
1.3. Сфера застосування	6
1.4. Загальні положення	6
2. Дослідження порівнянності біотехнологічних/біологічних продуктів	8
2.1. Дослідження порівнянності	8
2.2. Процедура контролю якості змін виробничого процесу	10
2.2.1. Аналітичні методи	10
2.2.2. Характеристика	11
2.2.3. Специфікації	13
2.2.4. Стабільність	14
2.3. Виробничий процес	15
2.4. Дослідження порівнянності під час розробки	17
2.5. Доклінічні та клінічні дослідження	18
2.5.1. Фактори, які необхідно розглянути при плануванні доклінічних та клінічних досліджень	18
2.5.2. Тип досліджень	19
Національний додаток «Бібліографія»	20

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Виробники біотехнологічних/біологічних продуктів часто вносять зміни у процеси виробництва під час розробки та після реєстрації. Такі зміни можуть впроваджуватися з метою покращення виробничого процесу, збільшення масштабу, покращення стабільності продукту та приведення виробництва у відповідність зі зміненими нормативними вимогами. Якщо зміни внесені у виробничий процес, виробник, як правило, оцінює відповідні параметри якості продукту для гарантування того, що впроваджені зміни негативно не вплинуть на безпеку та ефективність лікарського препарату. Така оцінка повинна вказувати, підтверджують чи не підтверджують відповідні доклінічні або клінічні дані порівнянності продуктів до та після запровадження змін у виробничий процес. Технічна інформація та дані, що можуть бути корисними для оцінки змін у виробничому процесі, повинні бути представлені у реєстраційному досьє.

Порядком проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби [1] передбачено у структурі реєстраційного досьє надання даних про виробничий процес. Оскільки державна реєстрація усіх лікарських засобів в Україні регулюється одним документом [1], для лікарських засобів біотехнологічного/біологічного походження у складі реєстраційного досьє має бути надана уся інформація щодо процесу виробництва, у тому числі після запровадження у процес будь-яких змін, що відповідає тій інформації, яку необхідно надавати у реєстраційному досьє у форматі CTD [2].

В Європейському Союзі (ЄС) введено спеціальне керівництво CPMP/ICH/5721/03 (ICH Topic Q5E) «Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process» [3], у якому зазначено технічні підходи до проведення досліджень порівнянності продукту перед та після запровадження змін у виробничий процес та оцінки впливу відмінностей у параметрах якості продукту, спричинених зміною у виробничому процесі, якщо вона стосується безпеки та ефективності продукту. Від рівня досліджень на усіх етапах життєвого циклу біотехнологічного/біологічного продукту залежать якість та безпека лікарського препарату.

З огляду на вищевикладене, актуальною проблемою є введення в Україні настанови, яка містить рекомендації щодо доведення порівнянності біотехнологічних/біологічних активних речовин та лікарських препаратів до та

IV

після запровадження змін у виробничий процес, а також складання реєстраційних досьє та їх експертизи при реєстрації. Такі рекомендації повинні бути гармонізовані з положеннями відповідного керівництва ЄС.

Ця настанова розроблена на підставі керівництва з якості, прийнятого в ЄС:

CPMP/ICH/5721/03 (ICH Topic Q5E) «Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, 18 November 2004» (Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів у випадку змін у їх виробничому процесі, 18 листопада 2004) [3].

Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України.

Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству.

До цієї настанови було внесено окремі зміни, зумовлені правовими вимогами та прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо у пункти, яких вони стосуються; ці зміни позначено іншим шрифтом та літерою ^N.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

- назву цієї настанови наведено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [6], а позначення – відповідно до вимог стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» [7];
- додатково введено такі структурні елементи настанови, як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Терміни та визначення понять», «Позначки та скорочення», а також національний додаток «Бібліографія», які оформлено відповідно до вимог ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [6] та ДСТУ 1.7-2001 «Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів» [8]. «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;
- основні положення викладено у розділі «Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів при змінах у їх виробничому процесі»; при цьому кожний структурний елемент та його номер у даній настанові

відповідають таким у керівництві СРМР/ІСН/5721/03 [3], за винятком номера «Glossary»;

- розділ «Терміни і визначення понять» складено на підставі розділу 3 керівництва СРМР/ІСН/5721/03 [3] «Glossary». Цей розділ не позначено номером та викладено слідом за розділом «Нормативні посилання». Усі терміни у розділі «Терміни та визначення понять» наведено в алфавітному порядку, вони супроводжуються посиланням на нормативні документи, бібліографічний опис яких наведено у національному додатку «Бібліографія»;
- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у даній настанові;
- у національному додатку «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у даній настанові;
- у розділі «Терміни та визначення понять» додатково наведено визначення термінів, що використовуються у даній настанові: «продукт-зв'язані домішки», «продукт-зв'язані речовини», «процес-зв'язані домішки», «система контейнер/закупорювальний засіб», – з посиланням на відповідні нормативні документи, у яких вони наведені;
- у розділі «Позначки та скорочення» додатково наведено позначення скорочень, що використовуються у даній настанові;
- у цій настанові слово «заявка» («marketing application») замінено на «реєстраційне досье», слова «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено на «реєстрація»;
- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови, наприклад замість «(see section 2.5)» вказано «(див. розділ 2.5 цієї настанови)»;
- замість посилань на два керівництва з валідації аналітичних методик СРМР/ІСН/381/95 (ICH Topic Q2A) «Note for Guidance on Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology» та СРМР/ІСН/281/95 (ICH Topic Q2B) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Methodology» подано посилання на керівництво СРМР/ІСН/381/95 (ICH Topic Q2 (R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology», яке включило в себе вказані два керівництва;
- додатково до посилань на керівництва ІСН зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосована як методичні вказівки для проведення дослідження порівнянності біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів, до та після запровадження змін у процес виробництва.

Правовий статус цієї настанови відповідає правовому статусу відповідного керівництва у ЄС та інших регіонах ІСН, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених фармацевтичним законодавством України. Це наукове керівництво пов'язано зі специфічними науковими питаннями щодо проведення дослідження порівнянності біотехнологічних/біологічних продуктів до та після запровадження змін у процес їх виробництва. Положення цієї настанови відображують гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках чинного фармацевтичного законодавства ця настанова не має сили нормативно-правового акта, її положення є рекомендаціями. Цю настанову слід розглядати як гармонізовану позицію європейського фармацевтичного сектора; дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських препаратів, експертні та регуляторні органи) полегшить оцінку реєстраційних досьє, а також підвищить якість та безпеку біотехнологічних/біологічних продуктів, у тому числі біосимілярів, в Україні. Однак, можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових керівництв викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005) [9]. Вказаний підхід відповідає позиції ВТО відносно застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів при змінах у процесі їх виробництва

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Сравнимость биотехнологических/биологических продуктов при изменениях в процессе их производства

MEDICINAL PRODUCTS

Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process

Чинна від 2013-07-08

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо проведення порівняльних досліджень для біотехнологічних/біологічних продуктів при внесенні виробником змін до їх виробничого процесу. Ця настанова не поширюється на лікарські засоби для ветеринарії.

Ця настанова застосовна до лікарських препаратів та активних речовин біотехнологічного/біологічного походження, що розробляються, реєструються та виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або імпортується в Україну.

Ця настанова поширюється на планування та проведення порівняльних досліджень лікарських препаратів та активних речовин біотехнологічного/біологічного походження при внесенні змін у виробничий процес на етапі їх виробництва та після реєстрації, складання реєстраційних досьє та реєстрації, а також аудиту або інспектування виробництва.

Ця настанова рекомендується для суб'єктів господарювання (далі – організацій), які займаються розробкою, поданням заявок на реєстрацію та/або виробництвом активних речовин та лікарських препаратів біотехнологічного/біологічного походження на території України, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в

Україну, для науково-експертних організацій та регуляторних органів, а також експертів, аудиторів та інспекторів, що проводять експертизу при реєстрації (перереєстрації) активних речовин та лікарських препаратів біотехнологічного/біологічного походження, аудит та інспектування виробництва.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

ICH Q5A(R1) «Quality of Biotechnological/Biological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Derived Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin» (Якість біотехнологічних/біологічних продуктів: оцінка вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітинних ліній людського та тваринного походження).

ICH Q5B «Analysis of the Expression Construct in Cells Used for Production of r-DNA Derived Protein Products» (Аналіз експресуючих конструкцій у клітинах, що використовуються для отримання протеїнових продуктів з використанням рекомбінантної ДНК).

CPMP/ICH/138/95 (ICH Topic Q5C) «Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних продуктів: випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів).

ICH Q5D «Quality of Biotechnological/Biological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products» (Якість біотехнологічних/біологічних продуктів: отримання та характеристики клітинних субстратів, що використовуються у виробництві біотехнологічних/біологічних продуктів).

CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products» (Керівні вказівки із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів).

ICH Q7A «Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients» (Належна виробнича практика для активних фармацевтичних інгредієнтів).

CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q2(R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» (Керівні вказівки з валідації аналітичних методик: зміст та методологія).

ICH M4Q «Common Technical Document» (Загальний технічний документ).

ICH Q1A(R2) «Stability Testing of New Drug Substances and Products» (Випробування стабільності нових лікарських субстанцій та препаратів).

ICH S6 «Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals» (Доклінічна оцінка безпеки препаратів, отриманих біотехнологічним шляхом).

ICH E9 «Statistical Principles for Clinical Trials» (Статистичні принципи для клінічних досліджень).

ICH E10 «Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials» (Вибір контрольної групи та пов'язані питання у клінічних дослідженнях).

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Нижче наведено терміни, вжиті у цій настанові, та визначення позначених ними понять. Терміни англійською мовою, що відповідають стандартизованим у цьому розділі термінам, наведено на підставі [3,4,5] (див. національний додаток «Бібліографія»). Визначення цих термінів можуть відрізнятися в інших нормативних документах або терміни можуть мати інші значення^N.

Дослідження порівнянності (*comparability exercise*, [3])

Діяльність, яка розроблена з метою дослідження порівнянності продуктів, включаючи дизайн дослідження, проведення дослідження та оцінку даних.

Параметри якості (*quality attribute*, [3])

Характеристики молекули або продукту, які здатні допомогти визначити якість продукту. Загалом параметри якості включають визначення ідентичності, чистоти, ступеня активності та стабільності продукту, а також безпеку щодо сторонніх агентів. Специфікації встановлюють вибраний набір параметрів якості.

Порівняльне перехресне дослідження (*comparability bridging study*, [3])

Дослідження, яке проводиться для отримання доклінічних або клінічних даних, що дозволять екстраполяцію наявних даних щодо продукту, отриманого у попередньому виробничому процесі, на продукт, отриманий у виробничому процесі після змін.

Порівнянний (*comparable*, [3])

Продукт, отриманий після змін у виробничому процесі, який має дуже подібні характеристики якості до таких продукту, отриманому у попередньому виробничому процесі, та відсутній будь-який негативний вплив на безпеку або ефективність, включаючи імуногенність, цього продукту. Таке порівняння

може ґрунтуватися на аналізі параметрів якості продукту. У деяких випадках доклінічні або клінічні дані можуть бути потрібні для висновку щодо порівнянності продуктів.

Продукт-зв'язані домішки (*product-related impurities*, [4])

Молекулярні варіанти цільового продукту (наприклад прекурсори, певні продукти розпаду, що утворилися під час виробництва та/або зберігання), які не мають властивостей, подібних до властивостей цільового продукту щодо активності, безпеки та ефективності.

Продукт-зв'язані речовини (*product-related substances*, [4])

Активні молекулярні варіанти (альтернативний сплайсинг^N) цільового продукту, що утворилися під час виробництва та/або зберігання та не виявляють небажаного впливу на його безпеку та ефективність. Ці варіанти мають властивості, подібні до властивостей цільового продукту, і не розглядаються як домішки.

Процес-зв'язані домішки (*process-related impurities*, [4])

Домішки, які утворюються під час виробничого процесу. Вони можуть походити із клітинних субстратів (наприклад білків клітин хазяїна, ДНК клітин хазяїна), клітинних культур (наприклад індукторів, антибіотиків або компонентів живильного середовища), або утворюватися на подальших стадіях виробництва (наприклад при обробці реагентами чи вимиванні з колонки).

Система контейнер/закупорювальний засіб (*container closure system*, [5])

Сукупність компонентів упаковки, яка вміщує лікарську форму та забезпечує її захист. До неї входять компоненти первинної упаковки, а також компоненти вторинної упаковки, якщо остання призначена для забезпечення додаткового захисту лікарського препарату.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ЄС	—	Європейський Союз
СРМР або СНМР	—	Committee for Medicinal Products for Human Use (Комітет з лікарських препаратів для людини)
ЕМА	—	European Medicines Agency (Європейське агентство з ліків)
ІСН	—	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини)
СТД	—	Common Technical Document (Загальний технічний документ)

ПОРІВНЯННІСТЬ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ/БІОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ ПРИ ЗМІНАХ У ЇХ ВИРОБНИЧОМУ ПРОЦЕСІ

1. ВСТУП

1.1. Ціль настанови

У даній настанові наведено принципи для оцінки порівнянності біотехнологічних/біологічних продуктів, виготовлених до та після змін, які впроваджені у процес виробництва активної речовини або лікарського препарату. Ця настанова призначена для надання допомоги у зборі відповідної технічної інформації, яка слугуватиме доказом того, що зміни у виробничому процесі не матимуть негативного впливу на якість, безпеку та ефективність лікарського препарату. У цій настанові не прописано будь-яких спеціальних стратегій щодо аналітичних, доклінічних або клінічних досліджень. Основний акцент у цій настанові зроблено на питання якості.

1.2. Обґрунтування

Виробники¹ часто вносять зміни у процеси виробництва² під час розробки біотехнологічних/біологічних продуктів³ та після їх реєстрації. Такі зміни можуть впроваджуватися з метою покращення виробничого процесу, збільшення його масштабу, покращення стабільності продукту та приведення виробництва у відповідність зі зміненими нормативними вимогами. Якщо зміни внесено у виробничий процес, виробник, як правило, оцінює відповідні параметри якості продукту для гарантування того, що зміни негативно не вплинуть⁴ на безпеку та ефективність лікарського препарату. Така оцінка повинна вказувати, підтверджують чи не підтверджують відповідні доклінічні або клінічні дані порівнянність продуктів до та після запровадження змін у виробничий процес.

¹ Для зручності термін «виробник» включає будь-яку третю сторону, що має контрактні домовленості виготовляти проміжні продукти, активну речовину або лікарський препарат від імені власника реєстраційного посвідчення (або розробника перед реєстрацією).

² Для зручності термін «виробничий процес(и)» також включає приміщення та обладнання, які можуть вплинути на критичні параметри процесу та, відповідно, на якість продукту.

³ Для зручності термін «продукт» позначає як проміжні продукти, так і активну речовину та лікарський препарат.

⁴ Покращення якості продукту завжди бажане та заохочується. Якщо результати порівняння вказують на покращення якості, що передбачає значну перевагу в ефективності та/або безпеці, то продукт до та після змін не може бути порівнянним. Проте цей результат може вважатися прийнятним. Виробнику рекомендується проконсультуватися у регуляторному органі.

Хоча у керівництвах ІСН спеціально не розглядаються питання демонстрації порівнянності продукту до та після змін у виробничому процесі, проте деякі документи надають рекомендації щодо технічної інформації та даних, які повинні бути представлені у реєстраційному досьє, що може також бути корисним для оцінки змін у виробничому процесі (див. розділ «Нормативні посилання» цієї настанови). Ця настанова ґрунтується на попередніх керівництвах ІСН та надає додаткові рекомендації стосовно підходів до:

- досліджень порівнянності продукту до та після запровадження змін у виробничому процесі;
- оцінки впливу відмінностей у параметрах якості продукту, спричинених зміною у виробничому процесі, якщо вони стосуються безпеки та ефективності продукту.

1.3. Сфера застосування

Положення, прийняті та описані у даній настанові, застосовуються до:

- протеїнів та поліпептидів, їх похідних та продуктів, компонентами яких вони є, наприклад до кон'югатів. Такі протеїни та поліпептиди виготовляють з рекомбінантних і нерекombінантних систем експресії клітин і можуть бути високоочищеними та характеризуватися за допомогою відповідного набору аналітичних процедур;
- біотехнологічних/біологічних продуктів при внесенні виробником змін у власний процес виробництва або виконуваний іншим виробником за контрактом, який може безпосередньо порівняти результати аналізу продукту до та після змін;
- біотехнологічних/біологічних продуктів, якщо зміни у виробничий процес було внесено на етапі розробки або вже після реєстрації.

Положення цієї настанови можуть також застосовуватися до інших типів біологічних продуктів, таких як протеїни і поліпептиди, виділені з тканин та рідин організму. Для визначення можливості їх застосування виробники можуть проконсультуватися з відповідними регуляторними органами.

1.4. Загальні положення

Метою досліджень порівнянності є проведення певних досліджень шляхом збору та оцінки відповідних даних для гарантії якості, безпеки та ефективності лікарського препарату, виробленого за зміненним виробничим процесом, та

встановлення того, що запроваджені зміни не матимуть будь-якого негативного впливу на лікарський препарат.

Порівнянність не обов'язково означає, що параметри якості продукту до та після запровадження змін у виробничий процес є ідентичними, але дає змогу стверджувати, що наявні дані є достатніми для наукового обґрунтування відсутності негативного впливу на безпеку та ефективність лікарського препарату деяких відмінностей у параметрах його якості.

Доведення порівнянності може ґрунтуватися на комбінації аналітичних досліджень, біологічних аналізів та, у деяких випадках, доклінічних і клінічних даних. Якщо виробник може довести порівнянність лише за допомогою аналітичних досліджень, доклінічні або клінічні дані щодо продукту після запровадження змін не вимагатимуться. Проте якщо зв'язок між специфічними параметрами якості та безпекою і ефективністю не був встановлений, а також спостерігаються відмінності між параметрами якості продукту до та після запровадження змін, може бути доцільним застосування комбінації якісних, доклінічних та/або клінічних досліджень при проведенні досліджень порівнянності.

Для виявлення впливу змін виробничого процесу на продукт необхідно провести ретельну оцінку усіх передбачуваних наслідків при виробництві. З урахуванням цієї оцінки можуть бути встановлені відповідні критерії для визначення високого ступеня подібності продукту після запровадження змін. Для цього необхідно зібрати дані щодо визначення якості продукту до та після впровадження змін у виробничий процес, наприклад дані рутинного аналізу серій, контролю в процесі виробництва, оцінки/валідації процесу, характеристики та дані стабільності, за необхідності. Порівняння результатів за вищевказаними критеріями дає можливість об'єктивно оцінити те, чи є порівнянними продукти до та після запровадження змін у виробничий процес.

Після проведеної оцінки параметрів якості виробник може прийти до одного із таких результатів:

- продукти до та після запровадження змін дуже подібні та вважаються порівнянними, базуючись на відповідному порівнянні певних параметрів якості, тобто не спостерігається ніякого негативного впливу змін у виробничому процесі на профілі безпеки або ефективності продукту;
- хоча продукт до та після запровадження змін дуже подібний, недостатньо використовувати тільки аналітичні методи для того, щоб виявити певні

відмінності, які можуть мати негативний вплив на безпеку та ефективність продукту. Виробник повинен провести додаткові випробування (наприклад, подальшої характеристики) або доклінічні та/або клінічні дослідження для отримання остаточного висновку;

- хоча продукт до та після запровадження змін дуже подібний, проте у деяких параметрах якості спостерігалися відмінності, але це може бути обґрунтовано на підставі накопиченого досвіду виробника, відповідної інформації та даних, що ніякого негативного впливу на профілі безпеки та ефективності продукту не передбачається. За цих умов продукт до та після запровадження змін може вважатися порівнянним;

- хоча продукт до та після запровадження змін дуже подібний, деякі відмінності були виявлені при порівнянні параметрів якості, а можливість негативного впливу на профілі безпеки або ефективності не виключається. У таких випадках малоймовірно, що збір та аналіз додаткових даних щодо параметрів якості допоможе у встановленні порівнянності продукту до та після запровадження змін. Виробник повинен розглянути необхідність проведення доклінічних та/або клінічних досліджень;

- відмінності у параметрах якості продуктів є суттєвими, що вказує на їх неподібність, а отже, непорівнянність. Цей випадок не входить до сфери дії цієї настанови, а тому й не обговорюється в подальшому.

2. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРІВНЯННОСТІ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ/БІОЛОГІЧНИХ ПРОДУКТІВ

2.1. Дослідження порівнянності

Дослідження порівнянності проводяться з метою встановлення того, що лікарський препарат, отриманий до та після запровадження змін у виробничий процес, є порівнянним за критеріями якості, безпеки та ефективності. Для досягнення цієї мети продукт слід оцінити на тій стадії виробничого процесу, яка найбільше змінена. Це може призвести до необхідності проведення оцінки продукту на декількох стадіях виробництва. Наприклад, навіть якщо усі зміни процесу відбулися при виробництві активної речовини, у випадку, коли ці зміни впливають на лікарський препарат, необхідно зібрати дані як для активної речовини, так і для лікарського препарату для підтвердження порівнянності. Висновок щодо порівнянності можна зробити на підставі досліджень якості (обмежений або повний аналіз, якщо необхідно), але інколи може виникнути необхідність підтверджувати порівнянність перехресними дослідженнями.

Тип та обсяг порівняльних досліджень, які необхідні для підтвердження порівняльності продукту, залежать від:

- стадії виробництва, на якій вводяться зміни;
- потенційного впливу змін на чистоту, фізико-хімічні та біологічні характеристики продукту, особливо враховуючи складність та рівень вивчення продукту (наприклад, домішки, продукт-зв'язані речовини);
- доступності прийнятних аналітичних методик для виявлення потенційних змін у продукті та результатів цих досліджень;
- зв'язку між параметрами якості, безпеки та ефективності, який ґрунтується на загальному доклінічному та клінічному досвіді.

Розглядаючи питання порівняльності продуктів, виробник має оцінити, зокрема:

- відповідність даних фізико-хімічних та біологічних характеристик, які стосуються параметрів якості;
- результати аналізу необхідних зразків на відповідних стадіях виробничого процесу (наприклад, проміжний продукт, активна речовина та лікарський препарат);
- для аналізу потенційних відмінностей продукту, зумовлених процесами розпаду, а отже, потенційних відмінностей у продукт-зв'язаних речовинах та продукт-зв'язаних домішках, необхідно проаналізувати дані вивчення стабільності, включаючи прискорені або стресові дослідження;
- серії, що використовуються для підтвердження послідовності виробничого процесу;
- історичні дані для розгляду потенційного «зміщення» параметрів якості відносно безпеки та ефективності після впровадження однієї або ряду змін у процес виробництва. Тобто виробнику необхідно розглянути вплив уже проведених раніше змін, щоб підтвердити, що не відбулося негативного впливу на профілі безпеки та ефективності продукту.

Виробник також повинен розглянути:

- критичні точки контролю виробничого процесу, на яких аналізують характеристики продукту, наприклад вплив змін у виробничому процесі на якість використовуваних матеріалів, а також здатність процесу на подальших стадіях виробництва пристосовувати матеріал, отриманий із змінених клітинних ліній;
- адекватність контролю у процесі виробництва, включаючи критичні точки контролю та випробування у процесі виробництва: процедура контролю

якості біологічного продукту у ході виробництва після внесення змін має бути підтверджена, модифікована або знову створена, за необхідності, щоб підтримувати належну якість продукту;

- доклінічні або клінічні характеристики лікарського препарату та його терапевтичні показання (див. розділ 2.5 цієї настанови).

2.2. Процедура контролю якості змін виробничого процесу

2.2.1. Аналітичні методи

Набір методів для проведення порівняння має бути ретельно підібраний та оптимізований, щоб отримати максимальну можливість для виявлення значущих відмінностей у параметрах якості продукту, які можуть виникнути в результаті запропонованої зміни до виробничого процесу. При визначенні повного спектра фізико-хімічних властивостей та біологічної активності доцільно застосувати більше ніж один аналітичний метод оцінки однакових параметрів якості продукту (наприклад молекулярної маси, домішок, вторинної/третинної структури).

Необхідно максимально збільшити можливість виявлення того, що відмінності у продукті спричинено зміною у виробничому процесі. Тому кожний аналітичний метод повинен базуватися на різних фізико-хімічних або біологічних принципах збору даних про однакові параметри якості.

Може бути важко гарантувати, що обраний набір аналітичних методів для біотехнологічного/біологічного продукту буде прийнятним для виявлення змін у продукті у зв'язку з аналітичними обмеженнями (наприклад, точність, специфічність та межі виявлення) та складністю деяких продуктів внаслідок молекулярної гетерогенності. Отже, виробник повинен визначити:

- чи будуть наявні методи залишатися прийнятними для виявлення суттєвих відмінностей у параметрах якості, чи їх слід змінити. Наприклад, якщо зміна у процесі виробництва призводить до зміни профілю домішок у протеїнах клітин хазяїна, виробник повинен підтвердити, що метод, який використовується для кількісного визначення цих домішок, все ще відповідає своєму запланованому призначенню. Можливо, для виявлення нових домішок буде доцільно змінити метод випробування;

- якщо наявні методи не дають можливості визначити змінені параметри якості, необхідно використати додаткові методи випробування. Тобто, якщо конкретні зміни у параметрах якості очікуються у результаті зміни у

виробничому процесі (наприклад, після додавання нової сировини або зміни стадії хроматографічної очистки), може бути доцільним розроблення та впровадження нових аналітичних випробувань, тобто застосування додаткових аналітичних методів, окрім тих, що використовувалися раніше для характеристики або рутинного випробування.

Визначення параметрів якості у ході досліджень характеристики продукту не обов'язково включає використання валідованих методів аналізу, але ці методи мають бути науково обґрунтованими та повинні дати змогу отримувати надійні результати. Ті методи, що використовуються для визначення параметрів якості для випуску серії, повинні підтверджуватися із застосуванням положень керівництв: ІСН Топіс Q2(R1); ІСН Топіс Q5С; ІСН Топіс Q6В та гармонізованих з ними настанов^N, за необхідності.

2.2.2. Характеристика

Характеристика біотехнологічного/біологічного продукту за допомогою відповідних методів, як описано у керівництві ІСН Топіс Q6В та гармонізованих з ним настанов^N, включає визначення їх фізико-хімічних властивостей, біологічної активності, імунохімічних властивостей (якщо є), чистоти, домішок, забруднюючих речовин та кількісного вмісту.

Якщо у процес виробництва внесено зміну, яка може мати потенційний вплив на параметри якості продукту, повний або обмежений (але раціоналізований) повтор дій з визначення характеристик, що описано у реєстраційному досьє, як правило, гарантує безпосереднє порівняння продукту до та після запровадження змін. Проте у деяких випадках може бути необхідною додаткова характеристика. Наприклад, коли зміни у виробничому процесі призводять до профілю характеристик продукту, який відрізняється від спостережуваного у матеріалі, використаного у ході доклінічних та клінічних досліджень, або в інших відповідних репрезентативних матеріалах (наприклад стандартних матеріалах, серіях для продажу), необхідно оцінити значення цих змін. Результати комплексної характеристики матеріалу, який використовується у базових клінічних дослідженнях, можуть слугувати корисною відправною точкою для послідовного порівняння.

При проведенні досліджень порівняльності як ключовий момент повинен розглядатися кожний з нижчезазначених критеріїв:

Фізико-хімічні властивості

При розробці дизайну та проведенні досліджень порівнянності виробник повинен брати до уваги поняття цільового продукту та його варіанти (див. керівництво ІСН Торіс Q6В та гармонізовану з ним настанову^N). Необхідно також враховувати складність молекули щодо ступеня її молекулярної гетерогенності.

Виробник повинен визначити, що структура вищого порядку (вторинна, третинна та четвертинна) продукту не зазнала змін. Якщо структура не може бути визначена, дослідження біологічної активності (див. нижче) може свідчити про її відповідності.

Біологічна активність

Біологічна активність, визначена у результаті біологічного аналізу, що підтверджує параметри якості продукту, має бути порівнянна з клінічною активністю. Виробник повинен враховувати обмеження біологічного аналізу, такі як висока варіабельність, що може перешкоджати виявленню відмінностей, які виникають у результаті зміни процесу виробництва.

Біологічні аналізи також є додатковими до фізико-хімічного аналізу. Наприклад як додатковий тест для визначення конфірмаційної структури можна використати біологічний аналіз з відповідною похибкою та достовірністю для підтвердження того, що зміни у процесі виробництва не призводять до змін у певній структурі вищого порядку продукту. Якщо фізико-хімічного або біологічного аналізу недостатньо для підтвердження структури вищого порядку, можна провести доклінічні або клінічні дослідження.

Якщо зміни внесено у продукт з множинною біологічною активністю, виробник повинен провести ряд досліджень для встановлення спектра його активності. Наприклад, певні протеїни володіють різними функціональними центрами, які забезпечують ферментативну та рецепторопосередковану активності, тож виробник має провести оцінку всіх значимих видів активностей протеїнів.

Якщо одна або більше різних активностей продукту недостатньо корелюють з його клінічною безпекою чи ефективністю або механізм дії незрозумілий, виробник повинен підтвердити, що доклінічна або клінічна активності продукту, отриманого за зміненою технологією, не піддаються ризику.

Імунохімічні властивості

Якщо імунохімічні властивості є частиною характеристики продукту (наприклад, для антитіл або продуктів на основі антитіл), виробник повинен підтвердити, що продукти до та після запровадження змін у процес виробництва є порівнянними.

Чистота, домішки та забруднюючі агенти

Набір вибраних аналітичних процедур повинен давати змогу оцінити зміни у профілі чистоти цільового продукту.

Якщо у профілі чистоти та домішок продукту після внесення змін виявляються відмінності порівнянно з вихідним продуктом, такі відмінності необхідно встановити та оцінити щодо потенційного впливу на безпеку та ефективність. Якщо зміна у процесі виробництва призводить до появи нових домішок, їх необхідно визначити та охарактеризувати, у разі можливості. Залежно від типу та кількості домішок може бути необхідно провести доклінічні або клінічні дослідження для підтвердження того, що вони не мають негативного впливу на безпеку або ефективність лікарського препарату.

Слід уникати появи забруднюючих речовин та/або відповідним чином контролювати їх із застосуванням безпосередньо у ході виробничого процесу належних критеріїв прийнятності або меж дії для активної речовини або лікарського препарату. Нові забруднюючі речовини необхідно оцінити щодо їхнього потенційного впливу на якість, безпеку або ефективність продукту.

2.2.3. Специфікації

Вибір набору випробувань та аналітичних процедур для специфікацій здійснюється більшою мірою для підтвердження якості активної речовини та лікарського препарату, ніж для їх повної характеристики, тому цей набір, як правило, не вважається прийнятним для оцінки впливу змін у процесі виробництва. Виробник повинен підтвердити, що специфікації залишаються прийнятними для гарантування якості продукту після запровадження цієї зміни. Результати аналізу у межах встановлених критеріїв прийнятності, але поза межами історичних напрямів контролю виробництва, можуть припускати наявність відмінностей у продукті, які потребують додаткового вивчення та аналізу. Якщо наявний метод випробування не прийнятний для виявлення змін у продукті після запровадження змін у виробничий процес, то у специфікації

цей метод може бути змінено, виключено або додано новий метод випробування. Наприклад, немає необхідності проводити відповідні випробування у разі виключення коров'ячої сироватки з процесу обробки клітинної культури. Проте розширення критеріїв прийнятності, як правило, не вважається доцільним, якщо воно не обґрунтовано. Якщо зміна у процесі виробництва призводить до зміни профілю домішок, то можуть бути потрібні додаткові випробування та критерії прийнятності. При оцінці методів випробування та критеріїв прийнятності для продукту після запровадження змін у виробничий процес необхідно враховувати основні принципи щодо встановлення специфікацій (див. керівництво ІСН Топіс Q6В та гармонізовану з ним настанову^N), тобто вплив змін на валідований процес виробництва, дослідження з визначення характеристик, дані аналізу серій, дані стабільності та доклінічний і клінічний досвід.

2.2.4. Стабільність

Будь-які зміни у процесі виробництва, навіть незначні, які потенційно можуть змінювати структуру протеїну, чистоту або профіль домішок, повинні бути оцінені щодо їх впливу на стабільність продукту, тому що протеїни часто чутливі до змін у складі буферного розчину, умовах обробки та зберігання, та у використуваних органічних розчинників. Крім того, дослідження стабільності можуть виявити незначні відмінності, які одразу не виявляються при визначенні характеристик продукту. Наприклад, наявність слідових кількостей протеази може бути виявлена при розпаді продукту протягом тривалого часу; або у деяких випадках двовалентні іони, що екстрагуються із системи контейнер/закупорювальний засіб, можуть змінити профіль стабільності через активізацію слідової протеази, що не виявилось у ході досліджень стабільності продукту до змін. Тому, у разі необхідності, слід розпочати дослідження стабільності продукту, на який потенційно впливатиме зміна, у реальному часі/температурі.

Прискорені дослідження стабільності, а також дослідження стабільності у стресових умовах необхідні для встановлення профілів розпаду та забезпечення прямого порівняння продукту до та після змін у процесі виробництва. Отримані результати можуть вказувати на відмінності продукту, що вимагають додаткового його контролю у процесі виробництва та при зберіганні. Слід враховувати необхідність проведення відповідних досліджень для підтвердження того, що підібрані належні умови зберігання та контролю якості продукту.

Підбір відповідних умов зберігання має забезпечувати достовірну інформацію для порівняння продукту до та після змін у процесі виробництва. Для цього необхідно визначити умови досліджень стабільності, застосовуючи положення керівництв ІСН Топіс Q5С; ІСН Q1А (R2) та гармонізованих з ними настанов^N.

2.3. Виробничий процес

Чіткий виробничий процес та пов'язаний з ним процес контролю забезпечують отримання прийняттого за якістю та безпекою цільового продукту. Способи визначення впливу будь-яких змін у виробничому процесі можуть бути різними залежно від специфіки певного виробництва, препарату, обсягу знань виробника про виробництво та його практичного досвіду, а також отриманої інформації під час розробки технології виробництва.

Виробник повинен підтвердити, що контроль у процесі виробництва після запровадження змін забезпечує ефективний контроль якості продукту порівняно з оригінальним процесом.

Необхідно ретельно розглянути потенційні наслідки впливу запланованої зміни на подальші стадії виробництва та їх параметри якості (наприклад критерії прийнятності, специфікацій виробничого процесу, випробування в процесі виробництва, часу проведення виробництва, межі параметрів виробничого процесу та його валідації/оцінки, якщо необхідно). Результати цього аналізу дадуть змогу визначити, які випробування необхідно виконати під час дослідження порівнянності, які критерії прийнятності або аналітичні методики для виробничого процесу або випуску серії потрібно переглянути та які етапи не повинні підпадати під запропоновану зміну. Наприклад, аналіз проміжних продуктів може вказати на потенційні відмінності, які необхідно оцінити для визначення відповідності існуючих тестів для виявлення відмінностей у продукті. Виключення стадій виробничого процесу з цього аналізу необхідно обґрунтувати.

Виробник повинен підтвердити, що цільові продукти, отримані до та після змін виробничого процесу, порівнянні. Для порівняння необхідно продемонструвати, наприклад, що специфічні проміжні продукти також порівнянні або що змінений виробничий процес забезпечує прийнятний рівень усунення процес- та продукт-зв'язаних домішок, у тому числі нещодавно введених внаслідок змін у виробничому процесі. Для підтвердження

прийнятності змін виробничого процесу отримання цільових продуктів, як правило, використовують дані аналізу дослідно-промислових серій.

При оцінці виробництва слід враховувати такі фактори, як критичність стадії процесу, місце внесення зміни та можливість впливу на інші стадії виробництва, а також тип та масштаб зміни виробничого процесу. Джерела інформації, що є корисними для оцінки виробництва, можуть включати дані, отримані під час розробки технологічного процесу, дослідження з оцінки/валідації невеликого масштабу, досвід попередніх змін у виробничому процесі, досвід застосування обладнання у подібних процесах, зміни в аналогічних виробничих процесах з подібними продуктами та відомості з літератури. Хоча інформація із зовнішніх джерел є корисною деякою мірою, зміна повинна оцінюватися в контексті певного виробничого процесу та певного продукту.

Виробник повинен довести, що відповідний контроль процесу, включаючи будь-який новий, гарантує отримання порівнянного продукту при зміненому виробничому процесі. У разі необхідності змінені стадії виробничого процесу мають пройти повторну оцінку та/або валідацію. Контроль у процесі виробництва, включаючи критичні точки та аналіз у процесі виробництва, повинен гарантувати, що процес після внесення змін добре контрольований та зберігається належна якість продукту. Як правило, для простих змін виробничого процесу повторна валідація/оцінка необхідні тільки для тих стадій виробництва, у які вони внесені, якщо немає свідчень про наявність впливу на продуктивність подальших стадій виробництва або на якість проміжних продуктів на подальших стадіях. Якщо зміна впливає більше ніж на одну стадію виробничого процесу, то може бути потрібно провести більш інтенсивне дослідження якості зміненого продукту та підсумкову валідацію.

Результати контролю модифікованого/зміненого виробничого процесу можуть потребувати:

- розробки змінених специфікацій на сировину, вихідний та первинний матеріали, реактиви;
- проведення відповідних випробувань на мікробну та/або вірусну безпеку зміненого банку клітин та на вікову межу *in vitro* клітин для виробництва;
- очистку додаткових агентів;
- усунення процес- або продукт-зв'язаних домішок, таких як залишкова ДНК та протеїни клітини хазяїна;

- підтримання рівня чистоти продукту.

Для зареєстрованих продуктів необхідно проаналізувати відповідну кількість серій після змін виробничого процесу для демонстрації послідовності процесу.

Для забезпечення аналізу змін виробничого процесу та стратегії контролю виробник повинен підготувати опис зміненого виробництва, у якому співставленні виробничі процеси до та після запровадження змін та чітко описані зміни процесу та зміни контролю.

2.4. Дослідження порівнянності під час розробки

Дослідження порівнянності, як правило, проводиться для реєстрації лікарського препарату, щоб продемонструвати, що доклінічні та клінічні дані, наявні для вихідного продукту, застосовні й для продукту, отриманого у результаті зміненого виробничого процесу. Дослідження порівнянності залежать від стадії розробки продукту, наявності валідованих аналітичних процедур, ступеня знань про продукт та процес його виробництва, досвіду виробника.

Якщо зміни вносяться у розробку перед початком проведення доклінічних досліджень, виробник, як правило, не проводить дослідження порівнянності у зв'язку з тим, що в подальшому будуть проведені доклінічні та клінічні дослідження з використанням продукту, отриманого у результаті зміненого виробничого процесу. Дослідження порівнянності на ранніх фазах доклінічних та клінічних випробувань, як правило, не такі масштабні, як для зареєстрованого продукту. Оскільки знання та інформація накопичуються, а також розробляються аналітичні механізми, для дослідження порівнянності варто використовувати наявну інформацію. Якщо зміни у виробничий процес вносяться на пізніх стадіях розробки та ніякі додаткові клінічні дослідження не плануються після реєстрації, дослідження порівнянності має бути повним та детальними, як для зареєстрованого продукту. З огляду на результати досліджень порівнянності щодо параметрів якості можуть бути призначені додаткові доклінічні або клінічні дослідження.

Аналітичні методи, що використовуються під час розробки, можуть бути невалідованими, але повинні завжди бути науково обґрунтованими та надавати надійні та відтворювані результати. Внаслідок обмежень аналітичних механізмів на початку клінічної розробки може бути недостатньо фізико-хімічних та біологічних методів для визначення порівнянності, тому необхідно провести перехресні доклінічні та/або клінічні дослідження.

2.5. Доклінічні та клінічні дослідження

2.5.1. Фактори, які необхідно розглянути при плануванні доклінічних та клінічних досліджень

Визначення порівнянності продукту може ґрунтуватися виключно на питаннях якості (див. розділ 2.2 цієї настанови), якщо виробник може гарантувати порівнянність шляхом проведення аналітичних досліджень. Додаткове проведення доклінічних або клінічних досліджень після змін у виробничому процесі вважається доцільним, якщо якісних даних недостатньо для встановлення порівнянності. Об'єм та характер доклінічних та клінічних досліджень визначають залежно від кожного конкретного випадку. Підставою для проведення цих досліджень можуть слугувати фактори, які включають серед іншого:

Якісні результати

- лікарський препарат – тип, характер та ступінь відмінностей між продуктом до та після змін у виробничому процесі з точки зору параметрів якості, включаючи продукт-зв'язані речовини, профіль домішок, стабільність та допоміжні речовини. Наприклад, при появі нових домішок можуть бути потрібні токсикологічні дослідження для їх кваліфікації;
- результати оцінки/валідації зміненого виробничого процесу, включаючи результати відповідних випробувань у процесі виробництва;
- наявність можливих обмежень для будь-яких методів, що використовуються під час досліджень порівнянності.

Характер та рівень знань про продукт

- складність продукту, включаючи гетерогенність та структури вищого порядку, – фізико-хімічні та біологічні аналізи *in vitro* не здатні виявити усі відмінності в структурі та/або функції продукту;
- зв'язок структура-активність та ступінь асоціації параметрів якості з безпекою та ефективністю продукту;
- зв'язок між терапевтичним та ендogenous протейнами має певні наслідки для імуногенності;
- спосіб(-и) дії (відомий/невідомий, одна/багато активних ділянок).

Наявні доклінічні та клінічні дані для продукту, умови використання та клас продукту

- терапевтичні показання/цільові групи пацієнтів – наслідки можливих відмінностей можуть коливатися між групами пацієнтів, наприклад ризик незапланованої імуногенності. Наслідки можливих відмінностей доцільно розглядати окремо для кожного показання;
- нозологія, наприклад схема прийому, шлях введення, – ризик розвитку певних можливих відмінностей, таких як імуногенність, може бути вищим при тривалому застосуванні порівняно з короткостроковим; при підшкірному введенні імуногенність розвивається частіше, ніж при внутрішньовенному;
- терапевтичне вікно/крива доза-відповідь – вплив певної зміни може бути різним для продуктів, які мають широке та вузьке терапевтичне вікно. На безпеку або ефективність продуктів з крутою або нормальною кривою доза-відповідь можуть впливати незначні зміни у фармакокінетиці або зв'язуванні з рецепторами;
- попередній досвід, наприклад імуногенність, безпека, – попередній досвід роботи з оригінальним продуктом або з іншими продуктами того ж класу може бути актуальним, особливо стосовно рідкісних побічних ефектів, наприклад знання про наслідки імуногенності;
- співвідношення фармакокінетика/фармакодинаміка, розподілення, кліренс.

2.5.2. Тип досліджень

Доклінічні та клінічні дослідження, метою яких є можливість порівняння продукту до та після змін у виробничому процесі, можуть включати залежно від ситуації фармакокінетичні дослідження, фармакодинамічні дослідження, дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки, дослідження клінічної ефективності, специфічні дослідження безпеки, дослідження імуногенності та дослідження з фармаконагляду. Ці дослідження, у разі необхідності, повинні бути прямими порівняльними дослідженнями.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ДОДАТОК (довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» у редакції наказу МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3, зареєстрованого у Міністерстві юстиції України 15 березня 2013 р. за № 425/22957.
2. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants – V. 2B. – Common Technical Document. – May 2008. – European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2В. – Європейська комісія. Головний директорат з підприємництва та промисловості).
3. CPMP/ICH/5721/03 (ICH Topic Q5E) «Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, 18 November 2004» (Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів у випадку змін у їх виробничому процесі, 18 листопада 2004).
4. CPMP/ICH/365/96 (ICH Topic Q6B) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products September 1999» (Керівні вказівки із специфікацій: контрольні випробування та критерії прийнятності для біотехнологічних/біологічних продуктів, вересень 1999).
5. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) «Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003» (Керівні вказівки щодо випробувань стабільності нових лікарських речовин та препаратів, 2003).
6. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів/І. Аширова, О. Брянська, Є. Козир, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення/М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2005.
8. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів/О. Одноколов, В. Тетера, Я. Юзків. – Київ, Держспоживстандарт України, 2003.

9. ЕМЕА/Р/24143/2004 «Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework, 2005» (Процедура щодо керівництв та супутніх документів Європейського Союзу в рамках фармацевтичного законодавства, 2005).

Ключові слова: біотехнологічний/біологічний продукт, дослідження порівнянності, виробничий процес, зміна, параметри якості